AUS DEM SEROLOGISCHEN LABORATORIUM
DER CHIRURGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK ZU BERLIN
DIREKTOR: GEH.-RAT PROFESSOR DR. BIER

ÜBER DEN EINFLUSS DER AVITAMINOSE AUF MÄUSE-IMPFTUMOREN

INAUGURAL-DISSERTATION

VERFASST UND VORGELEGT DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN

ZUR

ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

VON

OTTO THIES
AUS LEIPZIG

1928

SONDERABDRUCK AUS DER
„ZEITSCHRIFT FÜR KREBSFORSCHUNG" BD. 28

Tag der Promotion: 2. April 1929

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN. 1929

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. von Eicken
Referent: Geh.-Rat Bier.

Die von ärztlicher Hand unbeeinflußte Natur gibt uns bei der Krebskrankheit des Menschen nur sehr spärliche Beispiele von Selbstheilung, die die Richtung für erfolgreiche therapeutische Eingriffe weisen könnten. Die verschiedensten naturwissenschaftlichen Erfahrungen wurden auf die Erforschung und Behandlung des Carcinoms angewandt, die Ergebnisse der Pathologie, der Immunitätswissenschaft, der Stoffwechselchemie bis zur Chemie der Fermente und der kolloidalen Körper. Klinische Beobachtung (der Kachexie, des Auftretens multipler Carcinome, der Carcinombildung durch allgemeine und spezifische Schädigungen, Gifte) und Laboratoriumsuntersuchungen (besonders die auf der Abderhaldenschen Reaktion aufgebauten serologischen Bestimmungen, die Untersuchungen von *Freund* und *Kaminer* u. a.) deuten auf eine Allgemeinerkrankung des Körpers beim Krebs hin, wobei die Art des Zusammenhangs zwischen lokalen und allgemeinen Veränderungen noch sehr umstritten ist. Aus den vielfach mangelhaften Ergebnissen einer lokalen Therapie beim Carcinom erklärt sich das Bestreben, durch einen Eingriff an anderer Stelle als dem Sitz des Tumors oder durch eine Art allgemeine Umstimmung des Körpers die Heilung zu versuchen. So versuchte *Bier* mit Serum von Schweine- und Lammblut einen Reiz auf den Körper auszuüben.

Einen Zusammenhang zwischen Tumorentstehung und Wachstum einerseits und Stoffwechsel und Ernährung andererseits anzunehmen, legt besonders die Beobachtung nahe, daß der Krebs meist im Alter auftritt, wenn neben Veränderungen anderer Art auch der Stoffwechsel ein anderer wird und Stoffwechselstörungen viel leichter als in jüngerem Lebensalter auftreten. In diesem Zusammenhang wäre auch an eine Störung des Vitaminhaushaltes im Körper zu denken. *Ludwig*[1] nimmt z. B. an, daß ein Überschuß an Vitaminen den Krebs besonders fördern könnte. *M. T. Burrow*[2] schuldigt ein Mißverhältnis zwischen Vitamin A und B als Grund für die Carcinomentstehung an. (Versuche von *Rh. Erdmann* und *Haagen*, *Saiki Fujimaki* s. später.)

In der vorliegenden Arbeit soll der Einfluß der Avitaminose auf den Tumor in einem Tierexperiment untersucht werden. Durch die Eigenart der Tiertumoren ist eine Beurteilung der experimentellen Ergebnisse sehr erschwert[2a]. Der Spontantumor ist sicher das geeignetste Vergleichsobjekt zum menschlichen Tumor, auch zur Untersuchung des Einflusses der Ernährung auf den Tumor. An ihm läßt sich außerdem bei genügender Zahl die Metastasenbildung gut studieren. Der einzige Nachteil ist seine Seltenheit. Die von Spontantumoren abstammenden Impftumoren könnte man etwa als künstliche Metastasen auffassen. Die Überimpfbarkeit auf andere Tiere derselben Art ist eine besondere Eigentümlichkeit dieser Tumoren, die sie vor sämtlichen normalen Geweben auszeichnet. Man muß bedenken, daß nur ein ganz kleiner Teil der Spontantumoren auf andere Tiere derselben Art überimpfbar ist. Die Impftumoren wachsen besonders gut auf jungen Tieren (Krebs des Menschen meist bei älteren Individuen!). Sehr gut angehende Tumoren metastasieren oft gar nicht, weniger gut angehende metastasieren dafür stark, was den Vergleich zwischen Impfung und Metastase (s. oben) sehr erschwert. Impftumoren werden mitunter unverhältnismäßig groß im Verhältnis zum Tierkörper, ehe der Untergang des Tieres herbeigeführt wird. Gute Übertragbarkeit durch Impfung, gutes Wachstum und starke Virulenz sind also beim Impftumor nicht dasselbe! Die Eigenschaften mancher Tumoren können auch von Impfgeneration zu Impfgeneration außerordentlich in ihrem biologischen Verhalten wechseln. So hatte ich anfangs Schwierigkeiten, Flexner-Joblingsches Rattencarcinom auf schwarzweißen Ratten weiterzuzüchten, die aus der schwarzweißen (englischen) Rattenzucht des Institutes von Herrn Prof. *Scheunert* in Leipzig stammen. Sie waren bestens gepflegt und hatten eine vorzügliche warme und kalte Küche! Auf weißen Ratten desselben Institutes ging derselbe Tumor zunächst gut an. Nach einiger Zeit verhielt er sich jedoch umgekehrt und ging auf den schwarzbunten Tieren besser als auf den weißen an. Über den Einfluß der Abstammung der Tiere auf das Angehen des Impftumors machen *Haaland*[3] und *Stahr*[4] bereits Mitteilung. Bezeichnenderweise werden Impftumoren auch durch Gravidität des geimpften Tieres gehemmt (*Haaland*[3] u. a.). Das wechselnde Verhalten ihrer Impftumoren schreiben *Haaland*[3] und *Stahr*[4] teilweise auch dem Einfluß verschiedener Ernährung zu.

Zum Verständnis des Einflusses der Ernährung auf den Tumor tragen auch die neuesten Invitroversuche mit Tumorgewebe und die chemischen Stoffwechseluntersuchungen von Tiertumoren bei. Die Arbeiten *Warburgs*[5] haben ergeben, daß unter aeroben Bedingungen der Flexner-Joblingsche Rattentumor durch Gärung und Atmung, bei anaeroben Bedingungen durch Gärung allein Energie aus Kohle-

hydraten gewinnt, und zwar ist die Glykolyse des Tumors ein Vielfaches der normalen Zelle.

Die Invitroversuche von *Carrel* und *Ebeling*[6] und *Fischer*[7] zeigen die starke proteolytische Kraft des Mäusecarcinoms. Es ist nicht wie z. B. die Fibroblastenkultur oder die normale Epithelkultur von zugeführtem Embryonalgewebssaft oder „Proteosen" abhängig, in denen wohl gewisse hohe Eiweißabbaustufen das Wesentliche sind (*Carrel* und *Baker*[8], *Fischer*[7]). Das Mäusecarcinom verdaut fremdes Zellplasma und nährt sich sogar vom Eiweiß des Serums[9]. Die starke verdauende Tätigkeit des Carcinoms hinderte bis vor kurzer Zeit daran, haltbare Kulturen in vitro zu züchten, bis es *Fischer* und *Laser*[10] gelang, durch abgetötetes Muskelgewebe dem Tumor ein geeignetes festes und zugleich nährendes Substrat zu verschaffen. Nach der Ansicht *Fischers* macht sich das Carcinom aus anderen lebenden Geweben noch besondere stark wachstumfördernde Prinzipien zunutze, die er Desmone nennt[11]. Die Annahme dieser Stoffe gründet sich auf die Beobachtung, daß eine Carcinomkultur neben einer lebenden Fibroblastenkultur ganz unverhältnismäßig stärker wächst, als wenn nur Serum oder Embryonalgewebssaft bzw. totes Muskelgewebe zugesetzt werden.

Die angeführten Ergebnisse sprechen für die Überlegenheit der Carcinomzelle dem normalen Gewebe gegenüber im Kampf um die Nahrung. Allerdings zeigen andererseits Versuche von *Fischer*[12] und *Fischer-Wasels*[13] mit starker O_2-Zufuhr die Möglichkeit, vielleicht durch Änderung der O_2-Spannung im Blut den Tumor elektiv zu schädigen.

Der Vitaminmangel ist ein Spezialfall qualitativer Unterernährung. Bei den Erscheinungen, die durch Vitaminmangel hervorgerufen werden, ist zu scheiden zwischen der durch schlecht ausgewählte und zubereitete gewöhnliche Nahrung bedingten Schädigung, die klinisch bei Menschen und Tieren die auffälligen Symptome der Beriberi, des Skorbut usw. macht und dem Krankheitsbild einer Laboratoriumsdiät, wie sie speziell zur Erforschung der Wirkung der Vitamine angewandt wird. Bei ersterer liegt meist neben Vitaminmangel noch ein ungenügender Gehalt der Nahrung an Salzen und Aminosäuren vor, während bei letzterem das Fehlen der Vitamine der einzige Nahrungsdefekt sein soll. Bei der künstlichen Laboratoriumsdiät ergeben sich als wesentliche gemeinsame Symptome für die verschiedenen Avitaminosen Hemmung des Wachstums, Abnahme des Gewichts, Schwäche, Apathie, der oft starke Unruhe und leichte Erregbarkeit vorangehen. Die Lebenszeit ist erheblich verkürzt. Ältere Tiere vertragen den Mangel länger als jüngere. Von dem Stillstand des Wachstums sagt *Stepp*[14]: wir wissen heute, „daß jeder Nahrungsdefekt so verschiedener Art er auch ist, gleichgültig, ob er organische oder anorganische Nährstoffe betrifft, sehr bald Ein-

stellung des Wachstums herbeiführt". Zu dem Symptom der Abnahme der Freßlust der Tiere bei Vitaminmangel zitiere ich einen Satz, den *Hofmeister* über defekte Nahrung ganz allgemein geprägt hat (zit. nach *Stepp*): „In jedem Fall, wo sich infolge einseitiger oder einförmiger Ernährung Nahrungsverweigerung einstellt, liegt eine Störung der das Hungergefühl vermittelnden Funktionen vor." Wachstumsstillstand tritt also beim Eiweiß-, Fett-, Kohlehydrat- oder Salzmangel ebenso ein wie bei Avitaminose, die Tiere verlieren meist bald die Freßlust.

Die pathologischen Veränderungen zeigen deutlich Übergänge von einer Art der Avitaminose zur anderen. Das Auffälligste, den meisten Avitaminosen Gemeinsame, sind: Kleinheit, besonders bei Tieren, die im Wachstum waren, struppiges Fell, hochgradige Fettarmut, Atrophie fast aller Organe einschließlich der Genitalien.

Im Zusammenhang mit der Besprechung der allgemeinen Symptome müssen zur Charakterisierung der Wirkung der Avitaminose noch Untersuchungen von *Ishido*[15] erwähnt werden, der bei vitaminarm ernährten Meerschweinchen und Ratten schlechte Wundheilung beobachtete. *Maurice Smith*[16] fand, daß die Empfänglichkeit von Tieren gegen Gifte mit dem Grade der Avitaminose steigt. Nach *Parrino*[17] ist die Fähigkeit, Immunstoffe zu bilden, bei Avitaminose sehr stark herabgesetzt.

Über die Wirkungsart der Vitamine bzw. ihres Fehlens auf den Körperstoffwechsel läßt sich auf Grund der Untersuchung am lebenden und toten Tier zur Zeit nur wenig sagen. Man kann aus den allgemeinen wie auch aus den besonderen Symptomen (Krämpfe, Lähmungen bei Beriberi, Keratomalacie bei A-Mangel usw.) nur mangelhaft erkennen, in welcher Weise die Vitamine auf den Stoffwechsel einwirken. Bei der Rachitis ist die Beziehung zum Kalkstoffwechsel deutlich, es kommt nicht zur nötigen Kalkablagerung im neugebildeten Knochengewebe. Über die Wirkung des B-Mangels äußert sich *Stepp*[14]: „Nach allen zu dieser Frage vorliegenden Untersuchungen darf man in der Tat annehmen, daß bei der Avitaminose infolge ungenügender Zufuhr des B-Faktors es zu einer schweren Schädigung der Oxydationsprozesse in den Zellen kommt . . . schließen, daß bei B-Mangel eine schwere Schädigung des Kohlehydratstoffwechsels eintritt, die Leber avitaminöser Tiere ist, wie *Abderhalden* fand, dauernd frei von Glykogen."

Ratten und Mäuse, die am meisten zu Tumorstudien verwandten Säugetiere, können die Zufuhr von Vitamin C sehr lange, vielleicht überhaupt entbehren. Rachitis läßt sich bei ihnen erzeugen. Da die Tiere das Vitamin A sehr gut zu speichern vermögen, so macht sich meist der Vitamin A-Mangel erst erheblich später bemerkbar als der B-Mangel (*Aron* und *Gralka*[18]). Die Vorfütterung der Versuchstiere, bei Jungen auch der Elterntiere, spielt eine erhebliche Rolle.

Die Ergebnisse der über Tumoren und Nahrungsmangel angestellten Experimente.

Die Beziehungen zwischen Tumor und Ernährung wurden schon untersucht, als man die Notwendigkeit der Vitamine, also bestimmter Nahrungsstoffe außer Eiweiß, Fett, Kohlehydraten und Salzen, nicht kannte. Es sind Versuche mit quantitativer und mit qualitativer Beschränkung der Nahrung angestellt worden.

1. Versuche mit quantitativer Nahrungsbeschränkung.

Moreschi[19] erzielte mit quantitativer Beschränkung der Nahrung auf ein Erhaltungsminimum für das Tier eine Verlangsamung des Tumorwachstums und gleichzeitige Lebensverlängerung. *Apolant*[20] gibt das gleiche an. *Rous*[21] beobachtete nach quantitativer Mangelnahrung, die der Impfung vorausging, eine Hemmung des Tumorwachstums. *Sugiura* und *Benedict*[22] ernährten Ratten und Mäuse etwa 7—14 Tage vor der Impfung mit nur $^1/_3$ der normalen Tagesfuttermenge. Das Flexner-Joblingsche Rattencarcinom ging dann in geringerer Zahl an. Bei Mäusen kam es nach operativer Entfernung des Impftumors und anschließender Unterernährung zu seltnerem Rezidiv und weniger Metastasenbildung, die Lebenszeit wurde erheblich verlängert. *Jaworsky*[23] berichtet von einigen menschlichen Tumoren (Uterusmyom, Mammafibrom), die nach seiner Ansicht durch die Unterernährung während des Krieges spontan zurückgingen. Carcinomkranke seien jedoch der Unterernährung sehr schnell erlegen. *Sauerbruch*[24] beobachtete ein ulceriertes Mammacarcinom, das nach 8tägiger Nahrungsverweigerung zurückging, ein Einfluß des Hungers auf den Tumor ist also nicht ausgeschlossen.

2. Versuche mit qualitativer Nahrungsbeschränkung.

a) Den Einfluß des Salzmangels allein untersuchten *Sugiura* und *Benedict*[22]. Bei einer aus Bananen, Casein und Hefe bestehenden Nahrung wuchs der Impftumor langsamer als bei normaler Kost, in der die Salzzufuhr durch Milch gesichert war. Die Versuchstierzahl war sehr klein.

b) *Versuche mit kohlehydratarmer Diät: Ness van Allstyne* und *Beebe*[25] fanden bei 6 Wochen langer Vorernährung mit kohlehydratarmer Kost (Casein und Schweineschmalz) ein schlechtes Angehen eines Rattensarkoms, weiterhin Hemmung des Tumorwachstums und sehr oft Rückgang der Tumoren. Die Lebensdauer wurde verlängert. In Versuchen von *Caspari*[26] trat bei Casein-Speck-Salz-Diät eine Hemmung des Angehens des Mäusetumors nur in 2 Versuchsreihen auf, in anderen waren eher umgekehrte Verhältnisse, dagegen bestand eine „relative Immunität" (verlangsamtes Tumorwachstum?). Nach *Händel* und *Tadenuma*[27] fördern reichlich verfütterte Kohlehydrate das Impftumorwachstum.

c) *Versuche mit bezüglich Eiweiß mangelhafter Nahrung: Sweet, Corsonwithe* und *Saxon*[28] verwandten zu ihren Versuchen Mendel-Osbornesche Diät[29], die neben nicht vollwertigem Eiweiß (Weizenkleber) auch wenig Vitamin B enthält. Wurde diese Nahrung 14 Tage vor der Tumorimpfung den Tieren gegeben, so ging der Rockefellersche Mäusetumor nicht so gut an und bildete sich öfter zurück, ebenso das Flexner-Joblingsche Rattencarcinom. *Rous*[30] fand bei derselben Mendel-Osborneschen Diät eine Hemmung des Impftumor-

wachstums bei japanischen Tanzmäusen. In anderen Versuchen entfernte er nach entsprechender mehrtägiger Vorfütterung mit Mendel-Osbornescher Diät den Tieren operativ den Tumor unter Zurücklassen eines Restes, mit Autoimplantation eines Tumorstückchens an anderer Stelle, wobei er jedoch sehr wechselnde Ergebnisse erhielt. Die gleiche Behandlung bei Mäusespontantumoren (!) konnte zunächst das Wiederangehen des Tumors sehr hemmen, doch sollen hier sehr viel Tiere mit eingeschränkter Kost gestorben sein! Nachdem die Versuchstiere wieder auf normale Kost gesetzt worden waren, bekamen sie sämtlich Rezidiv. *Rous* glaubt nicht, daß durch die Unterernährung immunisatorische Prozesse hervorgerufen werden, die das Angehen des Tumors hemmen, sondern betont, daß die frische Gefäßbildung, die für das Angehen der Tumoren nötig sei, fehle. Er fand bei der Mendel-Osborneschen Diät eine sehr schlechte Heilung künstlich gesetzter Wunden. In den Versuchen von *Sugiura* und *Benedict*[31] hemmte künstliche proteinfreie Diät (Fett, Kohlehydrate, Salze und Vitamin vorhanden!) Ratten- und Mäusetumor. *Fränkel, Bienenfeld* und *Fürer*[32] erzielten mit Eiweißmangeldiät (Zucker, Brot, Wasser) nur geringe prozentuale Unterschiede gegenüber normalem Wachstum beim Jensenschen Rattensarkom. *Cramer*[33] stellte sogar bei tryptophanarmer Kost trotz der Atrophie der meisten Organe des Tieres ungehindertes Wachsen des Jensensarkoms fest. Nach ihm benötigt der Tumor weniger Stickstoff als der übrige Körper. Ein Eiweißdefekt in der Nahrung mag in den Versuchen von *Marsh*[34] vorgelegen haben, der bei Fütterung rein vegetabilischen Proteins keine Beeinflussung des Impftumors sah, und in Experimenten von *Danycz* und *Sksynski*[35], in denen im Gegenteil Mäusecarcinom durch vegetarische Kost etwas gefördert wurde.

d) *Versuche betreffend cholesterinarme Diät:* Die Bedeutung des Cholesterins der Nahrung für den Tumor heben *Robertson* und *Burnett*[36] und *Hopkins*[37] hervor. *Robertson* und *Burnett* geben ein geringeres Angehen des Flexner-Joblingschen Rattencarcinoms an, *Hopkins* fand bei alkoholextrahierter Diät schlechtes Wachstum des Rattensarkoms von *Jensen*. *Sweet, Corsonwithe* und *Saxon*[28] fütterten cholesterinreiche Nahrung und erhielten ein besseres Angehen der Impftumoren als bei normaler Kost.

e) *Einfluß vitaminfreier Kost:* Zu den ersten Untersuchungen, die den Einfluß der vitaminarmen oder -freien Diät auf das Tumorwachstum bzw. -angehen untersuchten, gehören die von *Sweet, Corsonwithe* und *Saxon*[28] 1912/13 veröffentlichte Arbeit [bereits erwähnt unter 2 c] und die Resultate von *Rous* aus dem Jahre 1914, der dieselbe Diät anwandte, aber nur teilweise einen so günstigen, d. h. hemmenden Einfluß auf den Tumor feststellen konnte. Bei den Arbeiten von *Robertson* und *Burnett*[36] und *Hopkins*[37] [bereits unter 2 d) ausgeführt] aus den

Jahren 1912/14 liegt wahrscheinlich auch ein Vitamin A-Mangel des Futters vor.

Funk[38] (1914) gab Hühnern nur polierten Reis zu fressen, also eine bezüglich der Salze, des Eiweißes und der Vitamine mangelhafte Nahrung. Angehen und Wachstum des verimpften Hühnersarkoms wurden gehemmt. Zu bedenken ist hierbei, daß der Tod durch die mangelhafte Ernährung allein die Versuchstierzahl auf einen sehr kleinen Rest reduzierte! *Levin*[39] (1916) konnte *Funks* Ergebnisse *nicht* bestätigen. *Joannowicz*[40] ernährte Mäuse mit poliertem Reis und impfte Carcinom, Sarkom, Chondrom, die Tumoren wurden wohl im Wachstum gehemmt, die Impfausbeute (Zahl der angegangenen Tumoren) war dieselbe wie bei Kontrollen. Bei einer allerdings kleinen Tierzahl fanden *Benedict* und *Rahe*[41] (1917) durch hefearme Diät (also Vitamin B-arme D.) ein seltenes Angehen von Tumoren auf Ratten, die Tumoren wurden dafür aber schwerer als bei normaler Kost. Nach *Corsonwithe* (1919)[42] fördert Lebertranzufuhr (A-Zufuhr) den Tiertumor im Wachstum.

Die im folgenden angeführten Arbeiten stammen bereits aus einer Zeit, in der man im Experimente elektiv Vitaminmangel oder Eiweiß-, Fett-, Kohlehydratmangel zu erzeugen verstand.

Sugiura und *Benedict*[43] (1920) gaben ihren Ratten eine Diät, die neben Vitaminmangel auch noch Eiweißbeschränkung und Salzarmut aufwies. Vor der Impfung mit Flexner-Joblingschem Carcinom begonnen, wirkte sie lebensverkürzend (!), hemmte aber trotzdem das Wachstum der Tumoren. Die Impfausbeute wurde nicht beeinflußt. *Cramer*[33] fand bei von Vitamin A- und B-freier Kost das Wachstum des Mäusecarcinoms und Rattencarcinoms besonders stark. Die Mangelnahrung setzte hier nach der Impfung ein. *M. T. Burrow*[44] schließt sich diesen Ergebnissen nach eigenen Versuchen an. Sehr eindeutige Resultate hatte *Ludwig*[45]. Er fütterte Ratten mit einer Nahrung, die nur Mangel an Vitamin A, B und C aufwies, sonst vollwertig war und konnte nach Jensensarkomimpfung etwa $^1/_3$ der Tiere am Leben erhalten, während die Kontrollen sämtlich starben. Mäuse, die er 10 Tage vor und 10 Tage nach der Impfung auf dieselbe Nahrung setzte, bekamen kein Mäusecarcinom (Stamm Ehrlich aus Frankfurt), die Kontrollen starben zu 90—100% an Carcinom. Laut einer Veröffentlichung von *Gauducheau*[46] (1924) fielen Versuche mit A-freier Kost (polierter Reis!) im selben Sinne aus, wurden aber an einer viel zu kleinen Tierzahl durchgeführt. 1928 erschien eine Arbeit von *Heymann* und *Gallinek*[47], die den Einfluß der B-Avitaminose auf das Jensensche Rattensarkom sehr genau untersuchte. Es fand sich eine deutliche Beeinflussung der Impfausbeute und des Tumorwachstums. (Bei den Kontrollen 3,8fache durchschnittliche Tumorgröße gegenüber den Versuchstieren.) Über Versuche am Hühnersarkom veröffentlichte *Taniguchi*[48] folgendes:

Bei Vitamin B-Mangel wuchs das Tier relativ gut, der Tumor schlecht, der Tumor wurde geschädigt, als noch keine Beriberisymptome da waren. Bei rein quantitativem (!) Hunger war der Ernährungszustand schlecht, der Tumor wurde 6mal größer als bei B-Mangel.

An einen gewissen Vitaminmangel ist auch noch bei Versuchen von *Friedberger*[49] zu denken, in denen der Impftumor bei Übergarkost schlechter als bei Garkost und noch weniger gut im Verhältnis zur Impfung bei Rohkost anging.

Menschliche Tumoren zu beeinflussen, wurde von *Wyard*[50] mit A-freier Diät vergeblich versucht, es war kein Rückgang feststellbar, während *Copeman*[51] mit derselben Diät angeblich günstige Resultate hatte.

Sugiura und *Benedict* (1925)[31] berichten, daß es bei einer B-armen Diät nicht möglich war, den Tumor auszuhungern, ohne den Träger auch. *M. T. Burrow* führt ein Melanosarkom an, das auf A-reiche und B-arme Diät hin für einige Zeit zum Stillstand kam.

Übersicht über die Versuche der Avitaminose.

1. Hemmenden Einfluß des Vitaminmangels auf die Impfung fanden:

Sweet, Corsonwithe u. Saxon	V	Fl.-J.-Rattenca.	Mäuseca.	Eiw. B
Funk	V			Hühnersarkom Eiw. Sa B A C
Benedict und Rahe .	V	Rattentumor		B
Ludwig	V	*Rattensarkom*	*Mäuseca.*	A + B
Gauducheau	V	Rattensarkom		
Heymann u. *Gallinek*	V	*Rattensarkom*		B
Friedberger	V	Rattensarkom		

2. Diesen Einfluß auf die Impfung fanden nicht:

Rous	V		japan. Mäuse-impftumor, operiert, Metast. und Rezid., u. Mäuse-spont.-t. operiert.	
Levin	V			Hühnersark. Eiw. Sa A B C
Joannowicz	?		Mäuseca.	Eiw. A
„			Mäuse-Chondrom	Sa B
„			Mäusesarkom	C
Sugiura u. Benedict	V u. N	Fl.-J.-Rattenca.		Sa B (Eiw.)

V = Fütterung *vor* der Tumorimpfung begonnen; N = Fütterung *nach* der Tumorimpfung begonnen; Eiw = mangelhafter Eiweißgehalt der Nahrung; Sa = mangelhafter Salzgehalt der Nahrung; A = Mangel an Vitamin A im Futter; B = Mangel an Vitamin B im Futter; C = Mangel an Vitamin C im Futter.

Kursiv gesetzt sind die Versuche mit reiner Avitaminose (keine Kombination mit Eiweiß-, Fett-, Kohlehydrat- oder Salzmangel).

3. Hemmenden Einfluß auf das Wachstum fanden:

Sweet, Corsonwithe u. Saxon	V	Fl.-J.-Rattenca.	Mäuseca.	Eiw. B
Rous	V		jap. Mäusetumor	Eiw. B
„	V		Mäuseimpf- und Spontantumor	Eiw. B
Funk				Hühnersark. Eiw. Sa A B C
Joannowicz	?		Mäuseca.	Eiw. A
„			Mäusechondrom	Sa B
„			Mäusesarkom	C
Sugiura u. Benedict	V u. N	Fl.-J.-Rattenca.		Sa B (Eiw.)
Ludwig		(*Rattensarkom*, läng. Lebenszeit)		A + B
Gauducheau	V	Rattensarkom		
Heymann u. *Gallinek*	V	*Rattensarkom*		B

4. Diesen Einfluß fanden nicht:

Cramer	N	*Rattensarkom*	Mäuseca.	A
M. T. Burrow* . .	?	Rattensarkom	Mäuseca.	B
Ludwig	N		Mäuseca.	A + B

Aus den zusammengestellten Versuchsergebnissen ergibt sich in Kürze folgendes: Die Resultate bei Avitaminose zeigen große Ähnlichkeit mit denen bei anderer Art der Nahrungseinschränkung. Nur ein kleiner Teil der unter 2e angeführten (in Kursiv gesetzten) Versuche ist auf einer Fütterung aufgebaut, die nur Vitaminmangel aufweist. Die Versuche zeigen untereinander noch mancherlei Unterschiede, was Art und Zeitdauer der Fütterung und den Impftermin anbelangt. Ein hemmender Einfluß auf die Impfausbeute ist nur dann feststellbar, wenn die Mangelnahrung rechtzeitig einsetzt vor der Impfung; dasselbe gilt für die Hemmung des Wachstums. Der größere Teil der Versuche spricht für die Möglichkeit einer elektiven Schädigung des Tumorgewebes gegenüber dem Körpergewebe.

Unberücksichtigt blieben in der vorangehenden Zusammenstellung einige Versuche mit künstlich erzeugten Tumoren und außerdem Arbeiten, die die Möglichkeit der Entstehung von Tumoren im Zusammenhang mit Avitaminosen behandeln. Nach *Eber*, *Klinge* und *Wacker*[52] und *Bernstein* und *Elias*[53] förderte an Cholesterin und Scharlachrot reiche Nahrung die Teer-Tumorenbildung bei der Maus. *Passey* und *Woodhouse*[54] fanden keinen Einfluß des Vitamin A auf die Bildung des Rußkrebses bei Mäusen.

Saiki Fujimaki[55] hatte Ratten ohne Vitamin A längere Zeit gefüttert und Tumorbildung im Magen gefunden. Nach einer Veröffent-

* Art der Durchführung der Versuche mir nicht bekannt.

lichung von *Fujimaki Yoshimoto*[56] u. a. waren nach A-armer Kost bei 49 Ratten in 10% Carcinom des Magens entstanden, außerdem Tumoren der Niere, Blase und sehr oft der Glandula sublingualis (24%!). *Rh. Erdmann* und *E. Haagen*[57] fütterten Ratten mit hefehaltiger, also B- und D-haltiger Nahrung, der die übrigen Vitamine fehlten. Zwischendurch bekamen die Tiere mehrfach kurze Zeit Nahrung, die alle Vitamine enthielt, damit sie nicht starben. Es wurden bei 40 Tieren 2 subcutane Adenocarcinome, eine dem Flexner-Joblingschen Tumor ähnliche Geschwulst und ein Magenpapillom gefunden.

Versuchstechnik.

Die Nahrung für die Versuche wurde im Institute von Herrn Prof. *Scheunert*, dem veterinär-physiologischen Institute der Universität Leipzig, vom Verfasser hergestellt und ist seit Jahren dort erprobt worden. Sie enthält als Grundnahrung auf 1000,0 fertige Nahrung:

Casein (durch Extraktion von Vitaminen befreit)	180,0
Maisstärke, gereinigt	570,0
Palmin (durch gleichzeitiges Erhitzen und Durchlüften A-frei gemacht)	200,0
Salzgemisch (nach *Osborne* und *Mendel*)	50,0

Zusammensetzung des Salzgemisches:

$NaCl$	5,2 g
$MgSO_4$	8,0 g
$Na_2HPO_4\,(12\,H_2O)$	10,4 g
K_2HPO_4	28,0 g
$CaH_4\,(PO_4)_2$	16,2 g
Calcium lacticum	39,0 g
Ferrum lacticum	3,5 g
KJ	0,0005

Als Vitamin A-haltiger Zusatz wurde Lebertran (2,0—5%), als Vitamin B-haltiger Zusatz Hefe (2,0—5%) gegeben und entsprechend weniger Palmin.

Bei zugleich A- und B-freier Nahrung kamen zum Gemisch noch 2% Gelatine, um Stuhlverstopfung bei den Versuchstieren zu vermeiden. Versuchstiere und Kontrollen erhielten zu fast allen Versuchsreihen dieselbe oben angegebene Grundnahrung mit Zusatz von Hefe und Lebertran.

Bei B-Mangel starben junge etwa 50 g schwere Ratten nach etwa 40 Tagen, bei A-Mangel etwa 20 Tage später, gute Vorernährung der Elterntiere und der Jungen vorausgesetzt.

Bei Rattenversuchen gibt die Gewichtskurve einen guten Anhalt für den Grad der Avitaminose, das Wachstum läßt sich auch durch Beschränkung der Vitaminzugabe regelrecht abstufen (relativer Vitaminmangel).

Dieselbe Nahrung verwandte ich nun auch für Mäuse, entsprechend den Versuchen von *Ludwig*. Die Kleinheit dieser Tiere im Verhältnis zur Nahrungsmenge, die sie auf einmal zu sich nehmen, mag bedingen, daß die Gewichtskurve nicht so klar den Zustand des Tieres anzeigt, wie bei der Ratte. Auch waren die

Mäuse zumeist schon erwachsen, wenn ich sie in den Versuch nahm. Der Tod trat bei Avitaminose (A + B) nach etwa 20—25 Tagen ein.

Auf Abstammung, Vorfütterung, gleiches Alter der Versuchs- und Kontrolltiere wurde Wert gelegt, damit alle Tiere unter möglichst gleichen Bedingungen standen. Die Zahl der Versuchstiere entsprach der der Kontrolltiere, Männchen und Weibchen verteilte ich gleichmäßig.

Der verwandte *Tumor* ist das Ehrlichsche Mäusecarcinom, der alte Wassermannsche Stamm, den ich von Herrn Dr. *A. Fischer*, dem Leiter der Gastabteilung für Gewebezüchtung im Kaiser-Wilhelm-Institut, erhielt. Dieser Tumor war bei 2000 Stückimpfungen im dortigen Institut nur 1 mal nicht angegangen. Da ich bei meinen Versuchen möglichst kleine Tumormengen impfte, und zwar von einer Tumoraufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung 1:10 etwa 0,3 ccm spritzte, mag es sich erklären, daß ich etwas häufiger ein Nichtangehen der Tumoren beobachtete.

1. Versuch.

Versuchstiere							Kontrolltiere						
anfangs		vorzeitig gestorben		im Versuch durchgehalten			anfangs		vorzeitig gestorben		im Versuch durchgehalten		
♂ 5	♀ 8	♂ 1	♀ 1	♂ 4	♀ 7	♂ u. ♀ 11	♂ 5	♀ 7	♂ 0	♀ 0	♂ 5	♀ 7	♂ u. ♀ 12
Abstammung: Zucht Dannenberg Alter: ca. 8—10 Wochen (gleichzeitiger Wurf)							Wie Versuchstiere desgleichen						
Anfangsgew.: (2. Tg.)				20,3**	18,8	19,3					20,3	19,2	19,7
11 Tage Vitamin A- und B-frei							11 Tage Vollvit.* (5%)						
Impfg.: Tumorbreiaufschwemmung							Wie Versuchstiere						
(12. Tag)				20,7	17,4	18,7					20,9	18,8	19,7
11 Tage Vitamin A- und B-frei							18 Tage Vollvit.						
(21. Tag)				16,6	15,7	16,1					21,6	19,5	20,4
7 Tage Vollvit. (5% Hefe und Lebertran)							Dann gewöhnl. Futter						
(32. Tag)				24,8	21,0	22,3					22,2	21,1	21,6
Dann gewöhnliches Futter													
Tumor angegangen				4	6	10					4	6	10
Nicht angegangen				0	1	1					1	1	2
Angegangen in %					91							83,3	
Durchschnittl. Lebensdauer nach d. Impfg. in Tagen				30	*34*	32,4					46,8	52,3	*50,1*

* Vollvitamin = Grundnahrung (also künstlich zusammengesetzte Nahrung) + Hefe + Lebertran 5% (bzw. 2% *in anderen Versuchen*).

** Gewicht in Gramm.

2. Versuch.

Versuchstiere							Kontrolltiere						
anfangs		vorzeitig gestorben		im Versuch durchgehalten			anfangs		vorzeitig gestorben		im Versuch durchgehalten		
♂ 10	♀ 10	♂ 2	♀ 2	♂ 8	♀ 8	♂ u. ♀ 16	♂ 10	♀ 10	♂ 2	♀ 5*	♂ 8	♀ 5	♂ u. ♀ 13
Abstammung: Zucht Helms Alter: ca. 8—10 Wch.							Wie Versuchstiere desgleichen						
Anfangsgewicht 10 Tage A- und B-frei				22,0	23,1	22,6	10 Tage normales Körnerfutter				21,4	22,6	22,0
				18,4	21,0	19,7					21,7	19,7	20,7
Impfg.: Tumorbreiaufschwemmung							Wie Versuchstiere						
11 Tage A- u. B-frei Normales Futter				19,6	18,7	19,1	11 Tage normal. Körnerfutter Weiter normales Futter				22,3	21,2	21,9
Tumor angegangen				7	7	14					7	4	11
Nicht angegangen				1	1						1	1	2
Angegangen in %					*87,5*							84,6	
Durchschn. Lebensd.				31,6	40,0**	35,5					32,0	(30)†	

* ♀ starben größtenteils an Beingangrän. ** Nur von 6 Tieren.
† Nicht brauchbar, Tiere starben mit Beingangrän.

3. Versuch.

Versuchstiere							Kontrolltiere						
anfangs		vorzeitig gestorben		im Versuch durchgehalten			anfangs		vorzeitig gestorben		im Versuch durchgehalten		
♂ 12	♀ 13	♂ 1	♀ 6	♂ 11	♀ 6	♂ u. ♀ 17	♂ 12	♀ 13	♂ 5	♀ 0	♂ 12	♀ 13	♂ u. ♀ 25
Abstammung: Zucht Helms Alter: ausgewachsen (ca. 8—10 Wochen)							Wie Versuchstiere desgleichen						
Anfangsgewicht 10 Tg. Vit. A- u. B-frei				21,8	19,9	20,8	10 Tg. Vollvit. (2%)				20,9	20,5	20,7
				18,5	17,0	17,7					21,5	20,2	20,8
Impfg.: Tumorbreiaufschwemmung							Wie Versuchstiere						
10 Tage weiter Vit. A- und B-frei Dann norm. Futter							10 Tage Vollvit. Dann norm. Futt.						
Tumor angegangen				10	6	16					12	12	24
Nicht angegangen				1	0	1					0	1	1
Angegangen in %					94,1							96,0	
Durchschn. Lebensd.				34,4	41,1	36,9					29,7	36,4	32,9

4. Versuch.

Versuchstiere							Kontrolltiere							Kontrolltiere						
anfangs		vorzeitig gestorben		im Versuch durchgehalten			anfangs		vorzeitig gestorben		im Versuch durchgehalten			anfangs		vorzeitig gestorben		im Versuch durchgehalten		
♂ 10	♀ 10	♂ 5	♀ 3	♂ 5	♀ 7	♂ u. ♀ 12	♂ 10	♀ 10	♂ 1	♀ 1	♂ 9	♀ 9	♂ u. ♀ 18	♂ 10	♀ 10	♂ 5**	♀ 0	♂ 5	♀ 10	♂ u. ♀ 15
Abstammung: Zucht Helms Alter: Noch junge Tiere							Wie Versuchstiere desgleichen							Wie Versuchstiere desgleichen						
Anfangsgewicht:				18,7	18,2	18,5					18,0	18,6	18,3					18,7	17,2	17,9
10 Tage Vitamin A- und B-frei							10 Tage Vollvitamin (2%)							10 Tage normales Körnerfutter						
Impfung: Tumorbreiaufschwemmung							Tumorbreiaufschwemmung							Tumorbreiaufschwemmung						
7 Tage Vitamin A- und B-frei							10 Tage Vollvitamin (2%)							Weiter normales Körnerfutter						
(12. Tag)				16,7	15,0	15,6					16,5	17,4	17,0					18,5	18,1	18,3
(16. Tag)				15,6	15,7	15,7					16,5	17,6	17,1*					16,9	17,7	17,3
Normales Futter							Normales Futter													
Tumor angegangen		5	7	12							9	7	16					5	10	15
Nicht angegangen		0	0	0							0	2	2					0	0	0
Angegangen in %			100									89,9							100	
Durchschnittliche Lebensdauer		27,8	43,9	37,2							25,8	36,4	30,4					21,0	34,3	29,9

* Krankheit? ** Seuche?

5. Versuch.

Versuchstiere						Kontrolltiere						Kontrolltiere					
anfangs		vorzeitig gestorben		im Versuch durchgehalten		anfangs		vorzeitig gestorben		im Versuch durchgehalten		anfangs		vorzeitig gestorben		im Versuch durchgehalten	
♂ 10	♀ 10	♂ 3	♀ 4	♂ 7	♀ 6	♂ u. ♀ 13	♂ 10	♀ 10	♂ 0	♀ 4	♂ 10	♀ 6	♂ u. ♀ 16	♂ 13	♀ 8	♂ 2	♀ 4*	♂ 11	♀ 4	♂ u. ♀ 15
Abstammung: Zucht Wendland Alter: Noch etwas jung, (5—6 Wochen)							Wie Versuchstiere desgleichen							Wie Versuchstiere desgleichen						
Anfangsgewicht: 10 Tage Vitamin A- und B-frei				16,6	17,9	17,3	10 Tage Vollvitamin (2%)				16,0	14,5	15,3	10 Tage normales Körnerfutter				16,1	15,6	15,9
Impfung: Tumorbreiaufschwemmung							Tumorbreiaufschwemmung							Tumorbreiaufschwemmung						
(12. Tag) 6 Tage Vitamin A- und B-frei				13,4	12,9	13,2	ca. 10 Tage Vollvitam. (2%)				16,2	15,3	15,9	Weit. normal. Körnerf.				16,7	16,5	16,6
(16. Tag) Dann normal. Futter				12,3	12,8	12,5	Dann normales Futter				16,8	14,8	16,1					17,4	15,3	16,9
(22. Tag)				15,0	17,1	16,0														
Tumor angegangen		7	6			13					10	6	16					11	4	15
Nicht angegangen		0	0			0					0	0	0					0	0	0
Angegangen in %				100								100							100	
Durchschnittliche Lebensdauer				30,6	43,5	36,5					28,9	35,8	31,5					34,2	29**	32,8

* Gangrän.

** 1 Tier sehr früh gestorben, Gangrän im linken Bein.

Zusammenfassung von Versuch 1—5.

	Versuchstiere	Kontrolltiere
Zahl der Tiere, die Versuch durchgehalten haben	69,0	114,0
davon Tumor angegangen bei	65,0	107,0
angegangen in Prozenten	94,2	93,9
durchschnittliche Lebensdauer	35,9	33,5

Übersicht über das Angehen der Tumoren in Versuch 1, 2, 4 und 5.

Versuchsnummer	Zeit nach der Impfung in Tagen	Versuchstiere		Kontrolltiere	
		Zahl der am 9., 10. od. 11. Tage angegangenen Tumoren	Zahl der endgültig angegangenen Tumoren	Zahl der am 9., 10. od. 11 Tage angegangenen Tumoren	Zahl der endgültig angegangenen Tumoren
1	10	10	10	10	10
2	11	14	14	10	11
4	9	6	12	12	16
5	9	9	13	14	16
	—	39	49	46	53
			= 79,6%		= 86,8%

6. Versuch.

Versuchstiere							Kontrolltiere						
anfangs		vorzeitig gestorben		im Versuch durchgehalten			anfangs		vorzeitig gestorben		im Versuch durchgehalten		
♂ 12	♀ 12	♂ 2	♀ 1	♂ 10	♀ 11	♂ u. ♀ 21	♂ 10	♀ 10	♂ 3	♀ 0	♂ 7	♀ 10	♂ u. ♀ 17
Abstammung: Zucht Dannenberg. Alter: ca. 10 Wochen							Wie Versuchstiere desgleichen						
Anfangsgewicht				22,8	20,1	21,5					23,2	20,4	21,8
11 Tage Vitamin B-frei							11 Tage Vollvit. (5%)						
(9. Tag)				21,1	18,1	19,6					23,4	19,6	21,5
Impfg.: Tumorstückimpfung*							Tumorstückimpfung*						
11 Tage Vit. B-frei							11 Tage Vollvit.						
(21. Tag)				16,6	14,7	15,7					21,2	19,0	20,1
Dann gewöhnliches Futter							Dann gewöhnl. Futter						
Tumor angegangen				9	9	18					7	9	14
Nicht angegangen				1	2	3					0	1	1
Angegangen in %					86							94,1	
Durchschnittl. Lebensdauer				53,7**	48,8	51,3					41,3	nicht verwertbar	41,3

* Es wurden Stückchen von ca. 1 mm Durchmesser verimpft.
** Nur von 8.

7. Versuch.

Versuchstiere							Kontrolltiere						
anfangs		vorzeitig gestorben		im Versuch durchgehalten			anfangs		vorzeitig gestorben		im Versuch durchgehalten		
♂ 10	♀ 10	♂ 2	♀ 1	♂ 8	♀ 9	♂ u. ♀ 17	♂ 10	♀ 10	♂ 2	♀ 2	♂ 8	♀ 8	♂ u. ♀ 16
Abstammung: Zucht Dannenberg Alter: ca. 6 Wochen							Wie Versuchstiere desgleichen						
Anfangsgewicht				18,4	15,5	17,0					18,7	15,0	16,9
15 Tage Vollvitamin (5%)				19,6	16,0	17,8							
10 Tage vitaminfrei				18,7	15,0	16,9	33 Tage Vollvit. (5%)				19,5	15,9	17,7
14 Tage 2% Vitaminzusatz				20,1	15,4	17,8	9 Tg. ohne Lebertran (Durchfall)				20,7	16,1	18,4
14 Tage 1% Vitaminzusatz				18,5	16,6	17,6	10 Tage Vollvit.						
Impfg.: Tumorstückimpfung* der ♀							Tumorstückimpfung* der ♀						
2 Tage vitaminfrei							2 Tg. vitaminfrei						
Impfg.: Tumorstückimpfung der ♂							Tumorstückimpfung der ♂						
14 Tage vitaminfrei (62. Tag)				14,8	14,2	14,5	14 Tage Vollvit.				20,6	19,3	20,0
Dann gewöhnliches Futter							Dann gewöhnliches Futter						
Tumor angegangen				8	8	16					8	8	16
Nicht angegangen				0	1	1					0	0	0
Angegangen in %					94,1							100	
Durchschnittliche Lebensdauer				41,1	46,1	43,6					39,2**	38,5†	38,8

* Siehe Anmerkung S. 352.

** Nur von 5 Tieren, 3 wurden getötet.

† Nur von 3 Tieren.

Die Versuche 1—5 sind mit völlig vitaminfreiem Futter angestellt. In Versuch 4 und 5 mußte die vitaminfreie Ernährung schon 6 bzw. 7 Tage nach der Tumorimpfung abgebrochen werden, da der Zustand der Tiere zu schlecht wurde.

Die Kontrolltiere erhielten in Versuch 1 5% Lebertran und Hefe, später nur 2%, da ich den Eindruck hatte, daß sie leicht Darmreizung durch Lebertran oder Hefe bekamen, und da sie bei 2% gut gediehen.

Im 6. Versuch ist das Futter für die Versuchstiere nur Vitamin B-frei, enthält also Lebertran, aber keine Hefe.

Der 7. Versuch zeigt die Wirkung eines vitaminarmen Futters, und zwar zeigen die jungen Mäuse bei 2% Lebertran und 2% Hefe noch Wachstum, bei 1% schon nicht mehr. Die dann folgende Periode völlig vitaminfreier Fütterung ruft einen starken Gewichtssturz hervor, wie er in den anderen Versuchen kaum auftritt. Der Impftermin fällt in den Beginn der vitaminfreien Fütterung.

Ergebnis der Versuche.

Bei einer meist ca. 10tägigen vitaminfreien Fütterung und einer ca. 10tägigen ebenso langen Ernährungsperiode gleicher Art nach der Impfung geht das Mäusecarcinom im selben Prozentsatz (rund 10%) nicht an.

Die am gleichen Tag (9. bis 11.) nach der Impfung bei Versuchs- und Kontrolltieren vorgenommene Kontrolle der Tumoren ergab, daß zu einem Zeitpunkt, wo die avitaminöse Ernährung noch durchgeführt wurde bzw. kurz vorher erst zu normaler Nahrung übergegangen worden war, bei Versuchs- und Kontrolltieren ungefähr derselbe Prozentsatz positiver Impferfolge festgestellt wurde (Vers. 1, 2, 4, 5); (Versuchstiere 39 von 49, Kontrolltiere 46 von 53).

Die durchschnittliche Lebensdauer nach der Impfung differiert nur unbedeutend (nur bezogen auf Tiere, die Tumor bekamen).

Das vorliegende Experiment ist weder ein Beweis für die Unmöglichkeit der Beeinflussung des Mäusecarcinoms noch für die tierischen Tumoren überhaupt. Einzelheiten der Versuchsanordnung, die vielleicht nicht beachtet wurden, vielleicht auch Einflüsse, die noch nicht genau bekannt sind, betreffend die Art des Tumors, der Tiere, den Grad der Vitaminentziehung, die Art und den Zeitpunkt der Impfung, mögen den Widerspruch mit den Ergebnissen anderer Autoren erklären. Es ist z. B. sehr gut möglich, daß eine auf ein bestimmtes Maß eingeschränkte Vitaminzufuhr, aber keine absolute Entziehung hemmend auf das Tumorwachstum wirkt, da diese Fütterung längere Zeit durchgeführt werden kann.

Zum Schluß möchte ich Herrn Dr. *Beck*, dem Leiter des serologischen Laboratoriums, für das erwiesene Interesse an der Arbeit danken.

Eine wesentliche Förderung wurde mir durch Herrn Prof. *Scheunert*, Direktor des veterinär-physiologischen Institutes zu Leipzig, und durch die Herren Mitarbeiter seines Institutes, besonders Herrn Dr. *Röschke*, zuteil, der die Bearbeitung des Futters leitete.

Herr Dr. *A. Fischer*, Leiter der Gastabteilung für Gewebezüchtung, Dahlem, stellte mir freundlichst den Mäusetumor zur Verfügung.

Literaturverzeichnis.

[1] *Ludwig, F.*, Schweiz. med. Wschr. **1924**. — [2] *Montrose T. Burrow*, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24** (1926/27). — [2a] Vgl. auch: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie **14**, I, Fortpflanzung, Entwicklung und Wachstum. Teil 2: Metaplasie und Geschwulstbildung. — [3] *Haaland, M.*, Berl. klin. Wschr. **44** (1907). — [4] *Stahr, H.*, Zbl. Path. **20** (1908). — [5] *Warburg, Otto*, Über den Stoffwechsel der Tumoren. Berlin: Julius Springer 1926. — [6] *Carrel* und *Ebeling*, zit. nach *Fischer*. — [7] *Fischer, Albert*, Gewebezüchtung. Handbuch der Biologie der Gewebezellen in vitro. München: Verlag Müller und Steinicke 1926. — [8] *Carrel* und *Baker*, zit. nach *Fischer*. — [9] *Fischer, Albert*, Z. Krebsforschg **26**,

H. 3. — [10] *Fischer, Albert,* Z. Krebsforschg **25**, H. 1. — [11] *Fischer, Albert,* Z. Krebsforschg **26**, H. 3. — [12] *Fischer, Albert,* und *Buch, Andersen,* Z. Krebsforschg **23**, H. 1. — *Fischer, Buch, Andersen, Demuth, Laser,* Z. Krebsforschg **24**, H. 6. — [13] *Fischer-Wasels,* Klin. Wschr. **7**, Nr 2 (1928). — [14] *Stepp* und *Györgi,* Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände (aus Enzyklopädie der klin. Medizin). — [15] *Ishido, B.,* Virchows Arch. **240** (1924). — [16] *Smith, Maurice,* Publ. Health Rep. **41**, Nr 17 (1926) (ref.). — [17] *Parrino, G.,* Boll. Ist. sieroter. milan. **4**, H. 6. — [18] *Aron* und *Gralka,* Klin. Wschr. **1**, 4 (1925). — [19] *Moreschi,* Z. Immun.forschg **2** (1909). — [20] *Apolant,* Referat auf d. Internat. Kongr. Budapest 1911. — [21] *Rous, P.,* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **8** (1911). — [22] *Sugiura* und *Benedict,* J. Canc. Res. **10** (1926). — [23] *Jaworsky,* Wien. klin. Wschr. **29** (1916). — [24] *Sauerbruch,* zit. nach *O. Strauss,* Z. Krebsforschg **24**, H. 3/4. — [25] *Allstyne, Nees van,* und *Beebe,* J. of Med. Research **29** (1913). — [26] *Caspari,* Fortschr. Ther. **1** (1925). — [27] *Händel* und *Tadenuma,* Z. Krebsforschg **21**, H. 4 (1923/24). — [28] *Sweet, Corsonwithe, Saxon,* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **10** (1912/13) — J. of biol. Chem. **15** (1913); **21** (1915). — [29] *Osborne, Th. B.,* und *L. B. Mendel,* Hoppe-Seylers Z. **80**, 5 (1912). — [30] *Rous, P.,* J. of exper. Med. **20** (1914). — [31] *Sugiura* und *Benedict,* J. Canc. Res. **9** (1925). — [32] *Fränkel, Bienenfeld* und *Fürer,* Wien. klin. Wschr. **1917**. — [33] *Cramer, W.,* 8. Scientific. Report of the Imperial Cancer Research Fund **8** (London 1923). — [34] *Marsh, N.Y.,* referiert in J. Canc. Res. **1924**. — [35] *Danycz* und *Sksynski,* C. r. Soc. Biol. **74** (1913). — [36] *Robertson* und *Burnett,* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **10** (1912/13). — [37] *Hopkins, F. G.,* Proc. roy. Soc. Med. **7** (1913/14). — [38] *Funk,* Lancet **1** (1914). — [39] *Levin, J.,* New York Path. Soc. **16** (1916), (nur referiert). — [40] *Joannowics,* Münch. med. Wschr. **1916**. — [41] *Benedict* und *Rahe,* J. Canc. Res. **2** (1917). — [42] *Corsonwithe,* Penns. Med. J. **22** (1919), (nur referiert). — [43] *Sugiura* und *Benedict,* J. Canc. Res. **5** (1920). — [44] *Burrow, M. T.,* Proc. Soc. exper. Bicl. a. Med. **24** (1926/27). — [45] *Ludwig, F.,* Z. Krebsforschg **24**, H. 1. — [46] *Gauducheau,* Arch. Electr. Méd. **32** (1924). — [47] *Heymann, B.,* und *A. Gallinek,* Zbl. Bakter., Orig. **106**, I (1928). — [48] *Taniguchi* (Univ. Fukuoka), Fukuoka Ikwadeigaku Zasshi (jap.), Fukuoka Acta Medica **20**, Nr 10 (1927). — [49] *Friedberger,* Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1927**. — [50] *Wyard, St.,* Lancet **202** (1922). — [51] *Copeman,* Brith. Assoc. Adv. Sci. Report **1923**. — [52] *Eber, Klinge* und *Wacker,* Z. Krebsforschg **22**, H. 2. — [53] *Bernstein* und *Elias,* Z. Krebsforschg **26**, H. 1 (1927). — [54] *Passey* und *Woodhouse,* J. of Path. **28**, Nr 2 (1925). — [55] *Saiki Fujimaki,* Arch. Soc. méd. Valparaiso **1827**, Nr 8 (ref.). — [56] *Fujimaki, Yoshimoto,* J. Canc. Res. **10**. — *Fujimaki, Yoshimoto, Tetruyi Kumura, Goshiham Wada, Sadaaki Shimada,* ref. in Z. Krebsforschg **25**, H. 5. — [57] *Haagen, E.,* Med. Klin. **23**, Nr 34 (1927). — *Erdmann, Rh.,* und *E. Haagen,* Med. Welt **2**, Nr 41 (1928).

Erg. z. Lt.-verz.: z. [57]: *Rh. Erdmann* u. *E. Haagen,* Z. Krebsforschg 26, H. 4.

Lebenslauf.

Ich, *Otto Johann Heinrich Thies*, wurde am 27. April 1903 zu Leipzig als Sohn des Facharztes für Ohren-, Nasen-, Halsheilkunde Dr. med. Fritz Thies und seiner Frau Alida, geb. Lindemann, geboren. Von 1909—1913 besuchte ich die III. höhere Bürgerschule zu Leipzig und von 1913—1922 das Königin-Carola-Gymnasium zu Leipzig. Dort erhielt ich 1922 das Reifezeugnis. Vom Sommer 1922 bis zum Frühjahr 1927 studierte ich in München, Leipzig und Berlin Medizin, legte das Vorexamen im Juli 1924 und das Staatsexamen bis zum 3. Juni 1927, beides in Leipzig, ab. Während des praktischen Jahres arbeitete ich an der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Charité und an der Chirurgischen Universitätsklinik Ziegelstraße zu Berlin. Meine Approbation erlangte ich mit dem 14. Juli 1928.